

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Pandemrix suspensão e emulsão para emulsão injectável.

Vacina contra a pandemia de gripe (H1N1)v (vírião fragmentado, inactivado, com adjuvante)

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Após reconstituição, 1 dose (0,5 ml) contém:

Vírus influenza fragmentado inactivado, contendo antigénio* equivalente a:

Estirpe tipo A/California/7/2009 (H1N1)v (X-179A) 3,75 microgramas**

* propagado em ovos

** hemaglutinina

Esta vacina cumpre as recomendações da OMS e a decisão da UE para a situação pandémica.

O adjuvante AS03 é composto por esqualeno (10,69 miligramas), DL- α -tocoferol (11,86 miligramas) e polissorbato 80 (4,86 miligramas)

A suspensão e a emulsão uma vez misturadas formam uma vacina multidoso num frasco para injectáveis. Ver secção 6.5 para o número de doses por frasco para injectáveis.

Excipientes: a vacina contém 5 microgramas de tiomersal

Lista completa de excipientes: ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Suspensão e emulsão para emulsão injectável.

A suspensão é um líquido incolor ligeiramente opalescente.

A emulsão é um líquido esbranquiçado homogéneo.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Profilaxia da gripe numa situação pandémica declarada oficialmente (ver secções 4.2 e 5.1).

A vacina contra a pandemia de gripe deve ser administrada de acordo com as Recomendações Oficiais.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

As recomendações posológicas têm em consideração a informação disponível dos ensaios clínicos que estão a decorrer em indivíduos saudáveis aos quais foi administrada uma única dose de Pandemrix (H1N1) e dos ensaios clínicos em indivíduos saudáveis aos quais foram administradas duas doses de uma versão de Pandemrix contendo HA derivada de A/Vietnam/1194/2004 (H5N1).

Em algumas faixas etárias existe informação limitada (adultos com 60-79 anos de idade), informação muito limitada (adultos com 80 anos de idade e superior, crianças dos 6 meses aos 9 anos de idade) ou nenhuma informação (crianças com menos de 6 meses de idade ou dos 10-17 anos de idade) com uma ou com ambas as versões de Pandemrix como descrito nas secções 4.4, 4.8 e 5.1.

Adultos com 18 anos de idade e superior:

Uma dose de 0,5 ml na data escolhida.

Os dados de imunogenicidade obtidos três semanas após a administração de Pandemrix (H1N1) em ensaios clínicos sugerem que uma dose única poderá ser suficiente.

Se for administrada uma segunda dose deve existir um intervalo de pelo menos três semanas entre a primeira e a segunda dose.

Crianças e adolescentes com 10-17 anos de idade

A posologia pode ser de acordo com a recomendação para os adultos. Contudo, a escolha da dose para esta faixa etária deve ter em conta a informação disponível sobre a segurança e imunogenicidade nos adultos e nas crianças dos 3-9 anos de idade.

Crianças dos 6 meses aos 9 anos de idade

Uma dose de 0,25 ml na data escolhida.

Os dados preliminares de imunogenicidade obtidos num número limitado de crianças com 6-35 meses de idade mostram que existe mais resposta imunitária a uma segunda dose de 0,25 ml administrada após um intervalo de três semanas.

A administração de uma segunda dose deve ter em consideração a informação fornecida nas secções 4.4, 4.8 e 5.1.

Crianças com idade inferior aos 6 meses

A vacinação não é actualmente recomendada nesta faixa etária.

Recomenda-se que os indivíduos que recebam a primeira dose de Pandemrix, devem completar o esquema de vacinação com Pandemrix (ver secção 4.4).

Modo de administração

A imunização deve ser efectuada através de uma injeção por via intramuscular preferencialmente no músculo deltóide ou na região antero-lateral da coxa (dependendo da massa muscular).

4.3 Contra-indicações

História de uma reacção anafiláctica (isto é, ameaçadora da vida) a qualquer um dos constituintes ou dos vestígios de resíduos (ovo e proteína de galinha, ovalbumina, formaldeído, sulfato de gentamicina e deoxicolato de sódio) desta vacina. Se a vacinação for considerada necessária, os meios de reanimação devem estar imediatamente disponíveis em caso de necessidade.

Ver secção 4.4. para Advertências e precauções especiais de utilização.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Recomenda-se precaução quando se administra esta vacina a indivíduos com hipersensibilidade conhecida (outra que não a reacção anafiláctica) à substância activa, a qualquer um dos excipientes, ao tiomersal e aos resíduos (ovo e proteína de galinha, ovalbumina, formaldeído, sulfato de gentamicina e deoxicolato de sódio).

Tal como com todas as vacinas injectáveis, deve sempre dispor-se de supervisão clínica e tratamento médico adequado para utilização imediata, no caso de ocorrer um acontecimento anafiláctico raro após a administração da vacina.

Se a situação da pandemia o permitir, a imunização deve ser adiada nos doentes com doença febril grave ou infecção aguda.

Pandemrix não deve ser administrado por via intravascular em circunstância alguma. Não existe informação sobre a administração de Pandemrix por via subcutânea. Por conseguinte, os prestadores de cuidados de saúde necessitam de avaliar os benefícios e os potenciais riscos da administração da vacina a indivíduos com trombocitopenia ou outro problema de coagulação em que a injeção por via intramuscular possa estar contra-indicada, a menos que o potencial benefício supere o risco de hemorragias.

Não existe informação sobre a administração das vacinas com o adjuvante AS03 antes ou após outros tipos de vacinas contra a gripe destinadas à utilização na pré-pandemia ou pandemia.

A resposta dos anticorpos em doentes com imunossupressão endógena ou iatrogénica poderá ser insuficiente.

Poderá não ser atingida uma resposta imunitária protectora em todos os indivíduos vacinados (ver secção 5.1).

Não existe disponível informação de segurança e de imunogenicidade de ensaios clínicos com Pandemrix (H1N1) em crianças e adolescentes com 3-17 anos de idade ou em criança com menos de 6 meses. Existe informação disponível muito limitada de um ensaio clínico com Pandemrix (H1N1) em crianças saudáveis com idades dos 6 aos 35 meses e informação limitada de um estudo com uma versão de Pandemrix contendo antígenos H5N1 em crianças com 3-9 anos de idade.

Informação muito limitada em crianças dos 6 aos 35 meses idades (N=51) às quais foram administradas duas doses de 0,25 ml (metade da dose do adulto), com um intervalo de 3 semanas entre as doses, indica um aumento das taxas de reacções no local de injeção e de sintomas gerais (ver secção 4.8). Em particular, a taxa de febre (temperatura axilar $\geq 38^{\circ}\text{C}$) pode aumentar consideravelmente após a segunda dose. Por conseguinte, recomenda-se a monitorização da temperatura e medidas para baixar a febre (tais como, medicamentos antipiréticos conforme clinicamente necessário) em crianças pequenas (por exemplo, até aproximadamente aos 6 anos de idade) após cada vacinação.

Existe disponível informação limitada de ensaios clínicos com Pandemrix (H1N1) em adultos com mais de 60 anos de idade e informação muito limitada com Pandemrix (H1N1) ou com a versão da vacina contendo antígenos H5N1 em adultos com mais de 80 anos.

Não existem dados sobre a segurança, a imunogenicidade ou a eficácia que justifiquem a permutabilidade de Pandemrix por outras vacinas contra a pandemia H1N1.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

Os dados obtidos da administração concomitante de Pandemrix H1N1 com a vacina contra a gripe sazonal sem adjuvante (Fluarix, uma vacina de virião fragmentado), em adultos saudáveis com mais de 60 anos de idade, não sugerem qualquer interferência significativa na resposta imunitária a Pandemrix H1N1. A resposta imunitária ao Fluarix foi satisfatória.

A administração concomitante não foi associada a taxas superiores de reacções locais ou sistémicas, comparativamente à administração de Pandemrix isoladamente.

Por conseguinte, os dados indicam que Pandemrix pode ser administrado concomitantemente com as vacinas contra a gripe sazonal sem adjuvante (com a administração da injeção em membros diferentes).

Não existem dados sobre a administração concomitante de Pandemrix com outras vacinas. Se a administração concomitante com outras vacinas for considerada, a imunização deve ser realizada em membros diferentes. Deve assinalar-se que as reacções adversas podem ser mais intensas.

A resposta imunológica pode ser reduzida se o doente estiver a fazer tratamento imunossupressor.

Após a vacinação contra a gripe, podem ser obtidos resultados falsos-positivos em testes serológicos pelo método de ELISA para anticorpos do vírus-1 da imunodeficiência humana (VIH-1), vírus da hepatite C e, especialmente, HTLV-1. Nestes casos, o método *Western Blot* é negativo. Os resultados falso-positivos transitórios podem dever-se à produção da IgM em resposta à vacina.

4.6 Gravidez e aleitamento

Actualmente, não existem dados disponíveis sobre a utilização de Pandemrix durante a gravidez. Os dados obtidos em mulheres grávidas vacinadas com as diferentes vacinas sazonais inactivadas sem adjuvante não sugerem malformações ou toxicidade fetal ou neonatal.

Os estudos realizados com Pandemrix em animais não indicaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

A administração de Pandemrix pode ser considerada na mulher grávida, se for considerado necessário, tendo em conta as recomendações oficiais.

Pandemrix pode ser administrado na mulher a amamentar.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Alguns dos efeitos mencionados na secção 4.8 “Efeitos Indesejáveis” podem afectar a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

- Ensaio clínico

As reacções adversas dos ensaios clínicos das vacinas *mock-up* estão referidas seguidamente (ver secção 5.1 para mais informações sobre as vacinas *mock-up*).

Adultos

Ensaio clínico avaliaram a incidência das reacções adversas listadas seguidamente em aproximadamente 5.000 indivíduos com 18 anos de idade e acima que receberam formulações contendo a estirpe A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) com pelo menos 3,75 microgramas de HA/ASO3.

Um ensaio clínico avaliou a reactogenicidade da primeira dose de Pandemrix (H1N1) em adultos saudáveis com 18-60 anos de idade (N=120) e acima dos 60 anos de idade (N=120). A frequência das reacções adversas foi semelhante entre os grupos etários, excepto a vermelhidão (mais frequente em indivíduos com > 60 anos de idade) e os calafrios e a sudação (mais frequente em indivíduos com 18-60 anos de idade).

A frequência de reacções adversas observada com Pandemrix (H1N1) foi semelhante ao referido seguidamente, excepto a vermelhidão e a febre que foram notificadas com taxas inferiores e os calafrios e a sudação que foram notificados com taxas superiores com Pandemrix (H1N1) em indivíduos com 18-60 anos de idade.

As reacções adversas notificadas encontram-se listadas de acordo com as seguintes frequências:

Muito frequentes ($\geq 1/10$)
Frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)
Pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)
Raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)
Muito raros ($< 1/10.000$)

Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Doenças do sangue e sistema linfático

Frequentes: linfadenopatia

Perturbações do foro psiquiátrico

Pouco frequentes: insónia

Doenças do sistema nervoso

Muito frequentes: cefaleias

Pouco frequentes: parastesia, sonolência, tonturas

Doenças gastrointestinais

Pouco frequentes: sintomas gastrointestinais (tais como diarreia, vômitos, dor abdominal, náuseas)

Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Frequentes: equimoses no local de injeção, aumento da sudação

Pouco frequentes: prurido, erupções cutâneas

Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos

Muito frequentes: artralgia, mialgia

Perturbações gerais e alterações no local de administração

Muito frequentes: endurecimento, inchaço, dor e vermelhidão no local de injeção, febre, fadiga

Frequentes: calafrios, doença tipo gripal, reacções no local de injeção (tais como sensação de calor, prurido)

Pouco frequentes: mal-estar

Crianças com 3-9 anos de idade

Um ensaio clínico avaliou a reactogenicidade em crianças dos 3 aos 5 anos e dos 6 aos 9 anos de idade, às quais foi administrada a totalidade ou a metade da dose da vacina com o adjuvante AS03 contendo 3,75 µg de HA derivada de A/Vietnam/1194/2004 (H5N1).

A frequência de reacções adversas por dose observada nos grupos de crianças que receberam a totalidade da dose da vacina com o adjuvante AS03 contendo 3,75 µg de HA derivada de A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) foi superior à observada nos grupos de crianças que receberam metade da dose, excepto para a vermelhidão no grupo dos 6-9 anos de idade. A frequência por dose das seguintes reacções adversas foi a seguinte:

Reacções adversas	3-5 anos		6-9 anos	
	Metade da dose	Totalidade da dose	Metade da dose	Totalidade da dose
Endurecimento	9,9%	18,6%	12,0%	12,2%
Dor	48,5%	62,9%	68,0%	73,5%
Vermelhidão	10,9%	19,6%	13,0%	6,1%
Inchaço	11,9%	24,7%	14,0%	20,4%
Febre (>38°C)	4,0%	11,3%	2,0%	17,3%
Febre (>39°C)				
- frequência por dose	2,0%	5,2%	0%	7,1%
- frequência por indivíduo	3,9%	10,2%	0%	14,3%
Sonolência	7,9%	13,4%	ND	ND
Irritabilidade	7,9%	18,6%	ND	ND
Perda de apetite	6,9%	16,5%	ND	ND

Calafrios	1,0%	12,4%	4,0%	14,3%
-----------	------	-------	------	-------

ND = não disponível

Crianças com 6-35 meses de idade

Um ensaio clínico avaliou a reactogenicidade em crianças dos 6 aos 35 meses de idade que receberam metade da dose do adulto (isto é, 0,25 ml) após o esquema de vacinação aos 0, 21 dias. Após a segunda dose, foi observado globalmente um aumento de reacções no local de injeção e de sintomas gerais no grupo etário dos 6 aos 35 meses, particularmente na taxa de febre axilar ($\geq 38^{\circ}\text{C}$). A frequência global por dose das seguintes reacções adversas foi a seguinte:

Reacções adversas	Após dose 1	Após dose 2
Dor	31,4%	41,2%
Vermelhidão	19,6%	29,4%
Inchaço	15,7%	23,5%
Febre axilar ($\geq 38^{\circ}\text{C}$)	5,9%	43,1%
Febre axilar ($\geq 39^{\circ}\text{C}$)	0,0%	3,9%
Sonolência	7,8%	35,3%
Irritabilidade	21,6%	37,3%
Perda de apetite	9,8%	39,2%

- Farmacovigilância pós-comercialização

Pandemrix H1N1v

Adicionalmente às reacções adversas notificadas nos ensaios clínicos, as seguintes foram notificadas durante a experiência pós-comercialização com Pandemrix H1N1v:

Doenças do sistema imunitário

Anafilaxia, reacções alérgicas

Doenças do sistema nervoso

Convulsões febris

Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Angioedema, reacções cutâneas generalizadas, urticária

Vacinas trivalentes interpandémicas

Durante a farmacovigilância pós-comercialização das vacinas trivalentes interpandémicas, foram também notificadas as seguintes reacções adversas:

Raros:

Nevralgia, trombocitopenia transitória.

Muito raros:

Vasculite com compromisso renal transitório.

Perturbações neurológicas, tais como encefalomielite, nevrite e síndrome de Guillain-Barré.

Este medicamento contém tiomersal (um composto organomercúrico) como conservante e por conseguinte, é possível que possam ocorrer reacções de sensibilização (ver secção 4.4).

4.9 Sobredosagem

Não foram descritos casos de sobredosagem.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: vacinas da gripe, código ATC J07BB02.

Este medicamento foi sujeito a uma “Autorização de Introdução no Mercado em Circunstâncias Excepcionais”. A Agência Europeia de Medicamentos (EMA) irá rever regularmente qualquer nova informação que possa vir a ser disponibilizada sobre o medicamento e este RCM será actualizado se necessário.

Os *mock-up* de vacinas contêm antígenos de influenza que são diferentes dos que estão actualmente nos vírus influenza circulantes. Estes antígenos podem ser considerados como antígenos “novos” e simulam uma situação em que a população alvo é imunologicamente *naive*. A informação obtida com as vacinas *mock-up* irá suportar uma estratégia da vacinação que provavelmente será utilizada para uma vacina da pandemia: dados de imunogenicidade clínica, segurança e reactogenicidade obtidos com as vacinas *mock-up* são relevantes para as vacinas contra a pandemia.

Os ensaios clínicos com Pandemrix (H1N1) fornecem actualmente:

- Informação limitada de segurança e imunogenicidade obtida três semanas após a administração de uma única dose de Pandemrix (H1N1) em adultos saudáveis com 18-79 anos de idade.
- Informação muito limitada de segurança e imunogenicidade obtida três semanas após a administração de uma única dose de Pandemrix (H1N1) em adultos saudáveis com mais de 80 anos de idade.
- Informação muito limitada de segurança e imunogenicidade obtida três semanas após uma única administração de metade da dose de adulto (isto é, 0,25 ml) de Pandemrix (H1N1) em crianças saudáveis com 6-35 meses de idade.

Os ensaios clínicos em que foi administrada uma versão de Pandemrix contendo HA derivada de A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) ao dia 0 e ao dia 21 fornecem:

- Informação de imunogenicidade e segurança em adultos saudáveis, incluindo idosos
- Informação limitada de segurança e imunogenicidade em crianças saudáveis com 3-9 anos de idade que receberam 0,5 ml ou 0,25 ml (isto é, metade da dose de adulto).

Resposta imunitária de Pandemrix (H1N1)

Adultos com 18-60 anos de idade

Em dois ensaios clínicos (D-Pan H1N1-007 e D-Pan H1N1-008) que avaliaram a imunogenicidade da vacina com o adjuvante AS03 contendo 3,75 µg de HA derivada do tipo A/California/7/2009 (H1N1)v realizado em indivíduos saudáveis com 18-60 anos de idade, a resposta em anticorpos anti-hemaglutinina (anti-HA), 21 dias após a primeira dose, foi a seguinte:

anticorpo anti-HA	Resposta imunitária ao tipo A/California/7/2009 (H1N1)v			
	D-Pan H1N1-007		D-Pan H1N1-008	
	Total de indivíduos recrutados N=61 [IC 95%]	Indivíduos seronegativos antes da vacinação N=40 [IC 95%]	Total de indivíduos recrutados N=120 [IC 95%]	Indivíduos seronegativos antes da vacinação N=76 [IC 95%]
Taxa de seroprotecção ¹	100% [94,1;100]	100% [91,2;100]	97,5% [92,9;99,5]	96,1% [88,9;99,2]
Taxa de	96,7%	100%	95,0%	96,1%

seroconversão ²	[88,7;99,6]	[91,2;100]	[89,4;98,1]	[88,9;99,2]
Factor de seroconversão ³	43,3 [31,8;59,0]	56,7 [39,9;80,5]	42,15 [33,43;53,16]	50,73 [37,84;68,02]

¹ taxa de seroprotecção: proporção de indivíduos com título de inibição da hemaglutinação (IH) $\geq 1:40$;

² taxa de seroconversão: proporção de indivíduos que eram seronegativos antes da vacinação e que obtiveram um título protector após a vacinação $\geq 1:40$, ou que eram seropositivos antes da vacinação e que obtiveram um aumento de 4 vezes do título;

³ factor de seroconversão: relação entre os títulos médios geométricos (GMT) após a vacinação e os GMT antes da vacinação.

Indivíduos idosos (>60 anos de idade)

O ensaio clínico D-Pan H1N1-008 também avaliou a imunogenicidade da vacina com o adjuvante AS03 contendo 3,75 μg de HA derivada do tipo A/California/7/2009 (H1N1)v em indivíduos saudáveis (N=120) com idade > 60 anos (estratificados em intervalos dos 61-70, 71-80 e > 80 anos de idade). A resposta em anticorpos anti-HA, 21 dias após a primeira dose, foi a seguinte:

anticorpo anti-HA	Resposta imunitária ao tipo A/California/7/2009 (H1N1)v					
	61-70 anos		71-80 anos		>80 anos	
	Total de indivíduos recrutados N=75 [IC 95%]	Indivíduos seronegativos antes da vacinação N=43 [IC 95%]	Total de indivíduos recrutados N=40 [IC 95%]	Indivíduos seronegativos antes da vacinação N=23 [IC 95%]	Total de indivíduos recrutados N=5 [IC 95%]	Indivíduos seronegativos antes da vacinação N=3 [IC 95%]
Taxa de seroprotecção ¹	88,0% [78,4;94,4]	81,4% [66,6;91,6]	87,5% [73,2;95,8]	82,6% [61,2;95,0]	80,0% [28,4;99,5]	66,7% [9,4;99,2]
Taxa de seroconversão ²	80,0% [69,2;88,4]	81,4% [66,6;91,6]	77,5% [61,5;89,2]	82,6% [61,2;95,0]	80,0% [28,4;99,5]	66,7% [9,4;99,2]
Factor de seroconversão ³	13,5 [10,3;17,7]	20,3 [13,94;28,78]	13,5 [8,6;21,1]	20,67 [11,58;36,88]	18,4 [4,3;78,1]	17,95 [0,55;582,25]

¹ taxa de seroprotecção: proporção de indivíduos com título de inibição da hemaglutinação (IH) $\geq 1:40$;

² taxa de seroconversão: proporção de indivíduos que eram seronegativos antes da vacinação e que obtiveram um título protector após a vacinação $\geq 1:40$, ou que eram seropositivos antes da vacinação e que obtiveram um aumento de 4 vezes do título;

³ factor de seroconversão: relação entre os títulos médios geométricos (GMT) após a vacinação e os GMT antes da vacinação.

Crianças com 6-35 meses de idade

Um outro ensaio clínico avaliou a imunogenicidade de metade da dose de adulto (isto é, 0,25 ml) da vacina com o adjuvante AS03 contendo 3,75 μg de HA derivada do tipo A/California/7/2009 (H1N1)v em crianças saudáveis dos 6 meses aos 35 meses de idade (estratificadas em intervalos dos 6 aos 11, 12 aos 23 e 24-35 meses de idade). A resposta em anticorpos anti-HA, 21 dias após a primeira e a segunda dose, foi a seguinte:

anticorpo anti-HA	Resposta imunitária ao tipo A/California/7/2009 (H1N1)v							
	6-11 meses			12-23 meses ⁴		24-35 meses ⁴		
	Após dose 1	Após dose 2	Após dose 1	Após dose 1	Após dose 2	Após dose 1	Após dose 2	
	Total de indivíduos recrutados [IC 95%]		Indivíduos seronegativos antes da vacinação	Total de indivíduos recrutados [IC 95%]		Total de indivíduos recrutados [IC 95%]		

			[IC 95%]				
	N=17	N = 17	N=14	N=17	N= 16	N=16	N= 17
Taxa de seroprotecção ¹	100% [80,5;100]	100% [80,5;100]	100% [76,8;100]	100% [80,5;100]	100% [79,4;100]	100% [79,4;100]	100% [80,5;100]
Taxa de seroconversão ²	94,1% [71,3;99,9]	100% [80,5;100]	100% [76,8;100]	100% [80,5;100]	100% [79,4;100]	100% [79,4;100]	100% [80,5;100]
Factor de seroconversão ³	44,4 [24,1;81,5]	221,9 [102,6;480,2]	70,67 [51,91;96,20]	76,9 [55,7;106,1]	378,0 [282,0;506,7]	53,8 [40,7;71,1]	409,1 [320,7;521,9]

¹ taxa de seroprotecção: proporção de indivíduos com título de inibição da hemaglutinação (IH) $\geq 1:40$;

² taxa de seroconversão: proporção de indivíduos que eram seronegativos antes da vacinação e que obtiveram um título protector após a vacinação $\geq 1:40$, ou que eram seropositivos antes da vacinação e que obtiveram um aumento de 4 vezes do título;

³ factor de seroconversão: relação entre os títulos médios geométricos (GMT) após a vacinação e os GMT antes da vacinação.

⁴ Todos os indivíduos eram seronegativos antes da vacinação

A relevância clínica de títulos de inibição da hemaglutinação (IH) $\geq 1:40$ em crianças é desconhecida.

A análise de um subgrupo de 36 indivíduos dos 6 aos 35 meses de idade mostrou que 80,6% obtiveram um aumento em 4 vezes dos anticorpos neutralizantes séricos 21 dias após a primeira dose (66,7% dos 12 indivíduos com 6 a 11 meses de idade, 91,7% dos 12 indivíduos com 12 a 23 meses de idade e 83,3% dos 12 indivíduos com 24 a 35 meses de idade).

Resposta imunitária contra A/Vietnam/1194/2004 (H5N1):

Adultos com 18-60 anos de idade

Nos ensaios clínicos que avaliaram a imunogenicidade da vacina com o adjuvante AS03 contendo 3,75 µg de HA derivada de A/Vietnam/1194/2004, a resposta em anticorpos anti-HA foi a seguinte:

anticorpo anti-HA	Resposta imunitária a A/Vietnam/1194/2004				
	Esquema aos 0, 21 dias		Esquema aos 0, 6 meses		
	21 dias após 1ª dose N=925	21 dias após 2ª dose N=924	21 dias após 1ª dose N=55	7 dias após 2ª dose N=47	21 dias após 2ª dose N=48
Taxa de seroprotecção ¹	44,5%	94,3%	38,2%	89,4%	89,6%
Taxa de seroconversão ²	42,5%	93,7%	38,2%	89,4%	89,6%
Factor de seroconversão ³	4,1	39,8	3,1	38,2	54,2

¹ taxa de seroprotecção: proporção de indivíduos com título de inibição da hemaglutinação (IH) $\geq 1:40$;

² taxa de seroconversão: proporção de indivíduos que eram seronegativos antes da vacinação e que obtiveram um título protector após a vacinação $\geq 1:40$, ou que eram seropositivos antes da vacinação e que obtiveram um aumento de 4 vezes do título;

³ factor de seroconversão: relação entre os títulos médios geométricos (GMT) após a vacinação e os GMT antes da vacinação.

Após a administração de duas doses com um intervalo de 21 dias ou de 6 meses, 96,0% dos indivíduos obtiveram um aumento de 4 vezes no título de anticorpos neutralizantes séricos e 98-100% obtiveram um título de pelo menos 1:80.

O seguimento de 50 indivíduos que tinham administrado duas doses da vacina com o adjuvante AS03 contendo 3,75 µg de HA derivada de A/Vietnam/1194/2004 aos dias 0 e 21 demonstrou que 84% estavam seroprotectidos (título IH \geq 1:40) ao dia 42, comparativamente com 54% ao dia 180. Foi observado um aumento de 4 vezes nos títulos de anticorpos neutralizantes séricos desde o dia 0 em 85,7% ao dia 42 e 72% ao dia 180.

Indivíduos idosos (> 60 anos de idade)

Noutro ensaio clínico, realizado em 152 indivíduos > 60 anos de idade (estratificados em faixas etárias dos 61 aos 70, dos 71 aos 80 e >80 anos) que administraram uma dose única ou uma dose dupla da vacina com o adjuvante AS03 contendo 3,75 µg de HA derivada de A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) aos dias 0 e 21. Ao dia 42, a resposta em anticorpos anti-HA foi a seguinte:

anticorpo anti-HA	Resposta imunitária a A/Vietnam/1194/2004 (D42)					
	61 a 70 anos		71 a 80 anos		>80 anos	
	Dose única N=91	Dose dupla N=92	Dose única N=48	Dose dupla N=43	Dose única N=13	Dose dupla N=10
Taxa de seroprotecção ¹	84,6%	97,8%	87,5%	93,0%	61,5%	90,0%
Taxa de seroconversão ²	74,7%	90,2%	77,1%	93,0%	38,5%	50,0%
Factor de seroconversão ³	11,8	26,5	13,7	22,4	3,8	7,7

¹ taxa de seroprotecção: proporção de indivíduos com título de inibição da hemaglutinação (IH) \geq 1:40;

² taxa de seroconversão: proporção de indivíduos que eram seronegativos antes da vacinação e que obtiveram um título protector após a vacinação \geq 1:40, ou que eram seropositivos antes da vacinação e que obtiveram um aumento de 4 vezes do título;

³ factor de seroconversão: relação entre os títulos médios geométricos (GMT) após a vacinação e os GMT antes da vacinação.

Apesar de ter sido obtida uma resposta imunitária adequada ao dia 42 após a administração de duas doses únicas da vacina com o adjuvante AS03 contendo 3,75 µg de HA derivada de A/Vietnam/1194/2004 (H5N1), foi observada uma resposta superior após a administração de duas doses duplas da vacina.

Dados muito limitados em indivíduos seronegativos > 80 anos de idade (N=5) mostraram que nenhum dos indivíduos atingiu a seroprotecção após a administração de duas doses únicas da vacina com o adjuvante AS03 contendo 3,75 µg de HA derivada de A/Vietnam/1194/2004 (H5N1). Contudo, após a administração de duas doses duplas da vacina, a taxa de seroprotecção foi de 75% ao dia 42.

Ao dia 180, a taxa de seroprotecção dos indivíduos > 60 anos de idade foi de 52,9% para os que administraram duas doses únicas e de 69,5% para os que administraram duas doses duplas ao dia 0 e ao dia 21.

Adicionalmente, 44,8% e 56,1% dos indivíduos nos respectivos grupos de dose obtiveram um aumento de 4 vezes dos títulos de anticorpos neutralizantes séricos desde o dia 0 até ao dia 42 e 96,6% e 100% dos indivíduos obtiveram um título de pelo menos 1:80 ao dia 42.

Crianças dos 3 aos 9 anos de idade

Num outro ensaio clínico, foram administradas a crianças com 3 a 5 anos e 6 a 9 anos de idades duas doses quer de dose completa (0,5 ml) ou quer de meia dose (0,25 ml) da vacina com o adjuvante AS03 contendo 3,75 µg de HA derivada de A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) aos dias 0 e 21. Ao dia 42 e seis meses após a segunda dose, as respostas em anticorpos anti-HA foram as seguintes:

anticorpos anti-HA	Resposta imunitária a A/Vietnam/1194/2004							
	3 aos 5 anos				6 aos 9 anos			
	Dia 42		Dia 180		Dia 42		Dia 180	
	Metade da dose N=49	Totalidade da dose N=44	Metade da dose N=50	Totalidade da dose N=29	Metade da dose N=43	Totalidade da dose N=43	Metade da dose N=44	Totalidade da dose N=41
Taxa de seroprotecção ¹	95,9%	100%	56,0%	82,8%	100%	100%	63,6%	78%
Taxa de seroconversão ²	95,9%	100%	56,0%	82,8%	100%	100%	61,0%	78%
Factor de seroconversão ³	78,5	191,3	5,9	16	108,1	176,7	6,1	12,3

¹ taxa de seroprotecção: proporção de indivíduos com título de inibição da hemaglutinação (IH) $\geq 1:40$;

² taxa de seroconversão: proporção de indivíduos que eram seronegativos antes da vacinação e que obtiveram um título protector após a vacinação $\geq 1:40$, ou que eram seropositivos antes da vacinação e que obtiveram um aumento de 4 vezes do título;

³ factor de seroconversão: relação entre os títulos médios geométricos (GMT) após a vacinação e os GMT antes da vacinação.

A relevância clínica do título de inibição da hemaglutinação (IH) $\geq 1:40$ é desconhecida nas crianças.

Ao dia 42, a resposta em anticorpos neutralizantes foi a seguinte:

Anticorpos neutralizantes séricos	Resposta imunitária a A/Vietnam/1194/2004			
	21 dias após a 2ª dose			
	3 aos 5 anos		6 aos 9 anos	
	Metade da dose N=47	Totalidade da dose N=42	Metade da dose N=42	Totalidade da dose N=42
GMT ¹	1044,4	4578,3	1155,1	3032,5
Taxa de seroconversão ²	95,6%	97,4%	100%	100%
$\geq 1:80$ ³	100%	100%	100%	100%

¹ Título médio geométrico

² aumento de 4 vezes no título de anticorpos neutralizantes séricos

³ % de indivíduos que obtiveram um título de anticorpos neutralizantes séricos de pelo menos 1:80

Resposta imunitária contra A/Indonésia/05/2005 (H5N1)

Num ensaio clínico em que foram administradas duas doses da vacina com o adjuvante AS03 contendo 3,75 μg de HA derivada de A/Indonésia/05/2005, aos dias 0 e 21, a 140 indivíduos com 18-60 anos de idade, a resposta em anticorpos anti-HA foi a seguinte:

anticorpos anti-HA	Resposta imunitária a A/Indonésia/05/2005		
	Dia 21 N=140	Dia 42 N=140	Dia 180 N=138
Taxa de seroprotecção ¹	45,7%	96,4%	49,3%
Taxa de seroconversão ²	45,7%	96,4%	48,6%
Factor de seroconversão ³	4,7	95,3	5,2

¹ taxa de seroprotecção: proporção de indivíduos com título de inibição da hemaglutinação (IH) $\geq 1:40$;

² taxa de seroconversão: proporção de indivíduos que eram seronegativos antes da vacinação e que obtiveram um título protector após a vacinação $\geq 1:40$, ou que eram seropositivos antes da vacinação e que obtiveram um aumento de 4 vezes do título;

³ factor de seroconversão: relação entre os títulos médios geométricos (GMT) após a vacinação e os GMT antes da vacinação.

Um aumento de 4 vezes nos títulos de anticorpos neutralizantes séricos foi observado em 79,2% dos indivíduos vinte e um dias após a primeira dose, em 95,8% vinte e um dias após a segunda dose e em 87,5% seis meses após a segunda dose.

Num segundo ensaio clínico, 49 indivíduos dos 18-60 anos de idade receberam duas doses da vacina com o adjuvante AS03 contendo 3,75 µg de HA derivada de A/Indonésia/05/2005 aos dias 0 e 21. Ao dia 42, a taxa de seroconversão de anticorpos anti-HA foi de 98%, todos os indivíduos estavam seroprotetidos e o factor de seroconversão foi de 88,6%. Adicionalmente, todos os indivíduos apresentavam títulos de anticorpos neutralizantes de pelo menos 1:80.

Resposta imunitária de reactividade cruzada obtida com a vacina com o adjuvante AS03 contendo 3,75 µg de HA derivada de A/Vietnam/1194/2004 (H5N1):

Adultos com 18-60 anos de idade

As respostas anti-HA contra a A/Indonésia/05/2005 após a administração da vacina com o adjuvante AS03 contendo 3,75 µg de HA derivada de A/Vietnam/1194/2004 foram as seguintes:

anticorpos anti-HA	A/Indonésia/5/2005		
	Esquema aos 0, 21 dias	Esquema aos 0, 6 meses	
	21 dias após 2ª dose N = 924	7 dias após 2ª dose N = 47	21 dias após 2ª dose N = 48
Taxa de seroprotecção ¹	50,2%	74,5%	83,3%
Taxa de seroconversão ²	50,2%	74,5%	83,3%
Factor de seroconversão ³	4,9	12,9	18,5

¹ taxa de seroprotecção: proporção de indivíduos com título de inibição da hemaglutinação (IH) $\geq 1:40$;

² taxa de seroconversão: proporção de indivíduos que eram seronegativos antes da vacinação e que obtiveram um título protector após a vacinação $\geq 1:40$, ou que eram seropositivos antes da vacinação e que obtiveram um aumento de 4 vezes do título;

³ factor de seroconversão: relação entre os títulos médios geométricos (GMT) após a vacinação e os GMT antes da vacinação.

Um aumento de 4 vezes dos títulos de anticorpos neutralizantes séricos contra a A/Indonésia/5/2005 foi obtido em > 90% dos indivíduos após duas doses independentemente do esquema de vacinação. Após a administração de duas doses com 6 meses de intervalo, todos os indivíduos obtiveram títulos de pelo menos 1:80.

Noutro ensaio clínico realizado em 50 indivíduos, as taxas de seroprotecção em anticorpos anti-HA aos 21 dias após a segunda dose da vacina com o adjuvante AS03 contendo 3,75 µg de HA derivada de A/Vietnam/1194/2004 foram de 20% contra a A/Indonésia/05/2005, 35% contra a A/Anhui/01/2005 e 60% contra a A/Turkey/Turkey/1/2005.

Indivíduos idosos (> 60 anos de idade)

Em 152 indivíduos > 60 anos de idade, as taxas de seroprotecção e de seroconversão em anticorpos anti-HA contra a A/Indonésia/05/2005 ao dia 42 após duas doses de vacina com o adjuvante AS03 contendo 3,75 µg de HA derivada de A/Vietnam/1194/2004 foram de 23% e o factor de seroconversão foi de 2,7. Os títulos de anticorpos neutralizantes de pelo menos 1:40 ou de pelo menos 1:80 foram obtidos em 87% e 67%, respectivamente, dos 87 indivíduos avaliados.

Crianças dos 3 aos 9 anos de idade

Nos indivíduos com idades entre 3 a 5 anos e 6 a 9 anos, que receberam duas doses quer de dose completa ou quer de metade da dose da vacina com o adjuvante AS03 contendo 3,75 µg de HA derivada de A/Vietnam/1194/2004 (H5N1), a resposta em anticorpos anti-HA ao dia 42 (N=179) e seis meses após a segunda dose (N=164) foi a seguinte:

anticorpos anti-HA	Resposta imunitária a A/Indonesia/5/2005							
	3 aos 5 anos				6 aos 9 anos			
	Dia 42		Dia 180		Dia 42		Dia 180	
	Metade da dose N=49	Totalidade da dose N=44	Metade da dose N=50	Totalidade da dose N=29	Metade da dose N=43	Totalidade da dose N=43	Metade da dose N=44	Totalidade da dose N=41
Taxa de seroprotecção ¹	71,4%	95,5%	6,0%	69,0%	74,4%	79,1%	4,5%	61,0%
Taxa de seroconversão ²	71,4%	95,5%	6,0%	69,0%	74,4%	79,1%	2,4%	61,0%
Factor de seroconversão ³	10,7	33,6	1,4	8,5	12,2	18,5	1,2	7,4

¹ taxa de seroprotecção: proporção de indivíduos com título de inibição da hemaglutinação (IH) $\geq 1:40$;

² taxa de seroconversão: proporção de indivíduos que eram seronegativos antes da vacinação e que obtiveram um título protector após a vacinação $\geq 1:40$, ou que eram seropositivos antes da vacinação e que obtiveram um aumento de 4 vezes do título;

³ factor de seroconversão: relação entre os títulos médios geométricos (GMT) após a vacinação e os GMT antes da vacinação.

E ainda, num grupo de crianças que receberam metade da dose de vacina, a taxa de indivíduos com um título de anticorpos neutralizantes acima de 1:80 permaneceu elevada até aos 12 meses após a primeira dose: 97,8% ao dia 42, 89,6% ao mês 6 e 87,2% ao mês 12 no grupo dos 3-5 anos de idade e 97,6% ao dia 42, 90,0% ao mês 6 e 82,9% ao mês 12 no grupo dos 6-9 anos de idade.

Administração de uma dose da vacina com o adjuvante AS03 contendo 3,75 μ g de HA derivada de A/Indonesia/05/2005 após uma ou duas doses da vacina com o adjuvante AS03 contendo 3,75 μ g de HA derivada de A/Vietnam/1194/2004

Num ensaio clínico, indivíduos dos 18-60 anos de idade receberam uma dose da vacina com o adjuvante AS03 contendo 3,75 μ g de HA derivada de A/Vietnam/1194/2004 ou de A/Indonesia/05/2005 seis meses após terem administrado uma ou duas doses de primo-imunização da vacina com o adjuvante AS03 contendo 3,75 μ g de HA derivada de A/Vietnam/1194/2004 ao dia 0 ou aos dias 0 e 21, respectivamente. As respostas anti-HA foram as seguintes:

anticorpos anti-HA	Contra a/Vietnam 21 dias após reforço com A/Vietnam N=46		Contra a A/Indonesia 21 dias após reforço com A/Indonesia N=49	
	Após uma dose de primo-imunização	Após duas doses de primo-imunização	Após uma dose de primo-imunização	Após duas doses de primo-imunização
Taxa de seroprotecção ¹	89,6%	91,3%	98,1%	93,9%
Taxa de seroconversão do reforço ²	87,5%	82,6%	98,1%	91,8%
Factor de reforço ³	29,2	11,5	55,3	45,6

¹ taxa de seroprotecção: proporção de indivíduos com título de inibição da hemaglutinação (IH) $\geq 1:40$;

² taxa de seroconversão do reforço: proporção de indivíduos que eram seronegativos antes da dose de reforço e que obtiveram um título protector após a vacinação $\geq 1:40$, ou que eram seropositivos antes da dose de reforço e que obtiveram um aumento de 4 vezes do título;

³ factor de reforço: relação entre os títulos médios geométricos (GMT) após a dose de reforço e os GMT antes da dose de reforço.

Independentemente de ter sido administrada a primo-imunização com uma ou duas doses 6 meses antes, as taxas de seroproteção contra a A/Indonésia foram >80% após uma dose da vacina com o adjuvante AS03 contendo 3,75 µg de HA derivada de A/Vietnam/1194/2004 e as taxas de seroproteção contra a A/Vietnam foram > 90% após uma dose da vacina com o adjuvante AS03 contendo 3,75 µg de HA derivada de A/Indonésia/05/2005. Todos os indivíduos obtiveram títulos em anticorpos neutralizantes de pelo menos 1:80 contra cada uma das duas estirpes, independentemente do tipo de HA na vacina e do número de doses anteriores.

Noutro ensaio clínico, foi administrada a 39 indivíduos com 18-60 anos de idade uma dose da vacina com o adjuvante AS03 contendo 3,75 µg de HA derivada de A/Indonésia/05/2005 catorze meses após terem recebido duas doses da vacina com o adjuvante AS03 contendo 3,75 µg de HA derivada de A/Vietnam/1104/2004 ao dia 0 e ao dia 21. A taxa de seroproteção contra a A/Indonésia foi de 92% vinte e um dias após a vacinação de reforço e de 69,2% ao dia 180.

Informação dos estudos não-clínicos

A capacidade para induzir protecção contra as estirpes homólogas e heterólogas da vacina foi avaliado em modelos não-clínicos usando modelos de carga (*challenge*) com furões.

Em cada experiência, quatro grupos de seis furões foram imunizados por via intramuscular com uma vacina com o adjuvante AS03 contendo HA derivada do H5N1/A/Vietnam/1194/04 (NIBRG-14). Doses de 15, 5, 1,7, ou 0,6 microgramas de HA foram avaliadas em experiências de carga (*challenge*) com homólogos, e doses de 15; 7,5; 3,8 ou 1,75 microgramas de HA foram avaliadas em experiências de carga (*challenge*) com heterólogos. Os grupos controlo incluíram furões imunizados com o adjuvante isolado, vacina sem adjuvante (15 microgramas de HA) ou solução salina de tampão fosfato. Os furões foram vacinados nos dias 0 e 21 e sobrecarregados por via intratraqueal ao dia 49 com uma dose letal de H5N1/A/Vietnam/1194/04 ou de H5N1/A/Indonésia/5/05 heteróloga. Dos animais que receberam a vacina com adjuvante, 87% e 96% ficaram protegidos contra as sobrecargas dos vírus homólogo ou heterólogo letais, respectivamente. A eliminação vírica no tracto respiratório superior foi também reduzida nos animais vacinados relativamente aos controlos, sugerindo um risco reduzido de transmissão viral. No grupo controlo sem adjuvante, bem como no grupo controlo com adjuvante, todos os animais morreram ou foram sacrificados uma vez que estavam moribundos, três a quatro dias após o início da infecção.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Não aplicável.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não-clínicos obtidos com as vacinas *mock-up* utilizando uma vacina de estirpe H5N1 não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida e aguda, tolerância local, fertilidade das fêmeas, toxicidade embrio-fetal e pós-natal (até ao final do período de aleitamento).

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Frasco para injectáveis da suspensão

Polissorbato 80

Octoxinol 10

Tiomersal

Cloreto de sódio (NaCl)

Fosfato dissódico (Na₂HPO₄)

Fosfato monopotássico (KH₂PO₄)

Cloreto de potássio (KCl)
Cloreto de magnésio (MgCl₂)
Água para preparações injectáveis

Frascos para injectáveis da emulsão

Cloreto de sódio (NaCl)
Fosfato dissódico (Na₂HPO₄)
Fosfato monopotássico (KH₂PO₄)
Cloreto de potássio (KCl)
Água para preparações injectáveis

Para adjuvantes, ver secção 2.

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

2 anos.

Após reconstituição, a vacina deve ser administrada em 24 horas. A estabilidade química e física durante a utilização foi demonstrada durante 24 horas a 25°C.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C–8°C).

Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Uma embalagem contém:

- uma embalagem de 50 frascos para injectáveis (vidro tipo I) de 2,5 ml de suspensão com uma tampa (borracha de butilo).
- duas embalagens de 25 frascos para injectáveis (vidro tipo I) de 2,5 ml de emulsão com uma tampa (borracha de butilo).

O volume após a reconstituição de 1 frasco para injectáveis de suspensão (2,5 ml) com um frasco para injectáveis de emulsão (2,5 ml) corresponde a 10 doses de vacina (5 ml).

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Pandemrix é constituído por dois recipientes:

Suspensão: frasco para injectáveis multidose contendo o antigénio,

Emulsão: frasco para injectáveis multidose contendo o adjuvante.

Antes da administração, os dois componentes devem ser misturados (reconstituídos).

Instruções para a reconstituição e administração da vacina:

1. Antes da reconstituição dos dois componentes, a emulsão (adjuvante) e a suspensão (antigénio) devem atingir a temperatura ambiente, cada frasco para injectáveis deve ser agitado e inspeccionado visualmente para detecção de qualquer partícula estranha e/ou alteração do aspecto físico. Caso se verifique qualquer destas alterações (incluindo a presença de partículas de borracha da tampa), inutilizar a vacina.

2. A vacina é reconstituída retirando todo o conteúdo do frasco para injectáveis que contém o adjuvante através de uma seringa e adicionando-o ao frasco para injectáveis que contém o antigénio.
3. Após adição do adjuvante ao antigénio, a mistura deve ser bem agitada. A vacina reconstituída é uma emulsão esbranquiçada. No caso de outra alteração ser observada, inutilizar a vacina.
4. O volume do frasco para injectáveis de Pandemrix após reconstituição é pelo menos de 5 ml. A vacina deve ser administrada de acordo com as recomendações posológicas (ver secção 4.2).
5. O frasco para injectáveis deve ser agitado antes de cada administração e inspeccionado visualmente para detecção de qualquer partícula estranha e/ou alteração do aspecto físico. Caso se verifique qualquer destas alterações (incluindo a presença de partículas de borracha da tampa), inutilizar a vacina.
6. Cada dose de vacina de 0,5 ml (totalidade da dose) ou de 0,25 ml (metade da dose) é retirada para uma seringa para injeção e administrada por via intramuscular.
7. Após a reconstituição, administrar a vacina em 24 horas. A vacina reconstituída pode ser conservada no frigorífico (2°C-8°C) ou à temperatura ambiente, não ultrapassando 25°C. Se a vacina reconstituída for conservada no frigorífico, deve atingir a temperatura ambiente antes de cada dose ser retirada.

Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.
rue de l'Institut 89
B-1330 Rixensart, Bélgica

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/08/452/001

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 20/05/2008

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ACTIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE FABRICO RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- C. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS A SEREM CUMPRIDAS PELO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

A FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ACTIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E TITULAR DE AUTORIZAÇÃO DE FABRICO RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante da substância activa de origem biológica

GlaxoSmithKline Biologicals
Branch of SmithKline Beecham Pharma GmbH & Co. KG
Zirkusstraße 40, D-01069 Dresden
Alemanha

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

GlaxoSmithKline Biologicals S.A.
89, rue de l'Institut
B-1330 Rixensart
Bélgica

B. CONDIÇÕES DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO IMPOSTAS AO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Medicamento sujeito a receita médica.

Pandemrix só pode ser comercializado quando existir uma declaração oficial da OMS/UE de uma pandemia da gripe, se o Titular da Autorização de Introdução no Mercado de Pandemrix tiver tido em consideração a estirpe da pandemia declarada oficialmente.

• CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- O Titular da AIM deve acordar com os Estados-Membros as medidas para facilitar a identificação e rastreabilidade da vacina contra a pandemia A/H1N1 administrada a cada doente, para minimizar os erros de medicação e ajudar os indivíduos vacinados e os profissionais de saúde a notificar as reacções adversas. Estas medidas poderão incluir o fornecimento pelo Titular da AIM de etiquetas autocolantes com o nome de fantasia e o número do lote em cada embalagem da vacina.
- O Titular da AIM deve acordar com os Estados-Membros os mecanismos que permitam que os indivíduos vacinados e os profissionais de saúde tenham acesso permanente à informação actualizada sobre Pandemrix.
- O Titular da AIM deve acordar com os Estados-Membros o fornecimento de uma comunicação dirigida aos profissionais de saúde que deve incluir o seguinte:
 - O modo correcto de preparação da vacina antes da administração.
 - Os acontecimentos adversos a serem prioritários para notificação, isto é, reacções adversas fatais e ameaçadoras da vida, reacções adversas graves não esperadas, e acontecimentos adversos de especial interesse (AESI).
 - Os elementos de informação mínimos a serem transmitidos em notificações de segurança de casos individuais de modo a facilitar a avaliação e a identificação da vacina

administrada a cada indivíduo, incluindo o nome comercial, o fabricante da vacina e o número de lote.

- Como notificar as reacções adversas, caso tenha sido implementado um sistema de notificação específico.

- **OUTRAS CONDIÇÕES**

Libertação oficial do lote: nos termos do Artigo 114.º da Directiva 2001/83/EC, com as alterações que lhe foram introduzidas, a libertação oficial do lote será feita por um laboratório estatal ou um laboratório designado para esse efeito.

Sistema de farmacovigilância

O Titular da AIM deve assegurar que o sistema de farmacovigilância, como descrito na versão 3.4 (datado de 4 de Setembro de 2009) apresentado no Módulo 1.8.1 do pedido de Autorização de Introdução no Mercado, está estabelecido e em funcionamento antes da comercialização do produto e durante o tempo que o produto permaneça comercializado.

Submissão de RPS durante a pandemia da gripe:

Durante a situação de pandemia, a frequência de submissão dos relatórios periódicos de segurança especificada no Artigo 24 do Regulamento (EC) nº 726/2004 não será adequada para monitorização de segurança da vacina contra a pandemia em que são esperados níveis elevados de exposição durante um curto período de tempo. Tal situação requer a rápida notificação da informação de segurança que possa ter grandes implicações na relação benefício-risco numa pandemia. A análise imediata da informação de segurança cumulativa, face à extensa da exposição, será crucial para as decisões regulamentares e para a protecção da população a ser vacinada. O Titular da AIM deve submeter mensalmente os relatórios periódicos de segurança simplificados actualizados com a periodicidade, o formato e conteúdo definidos no "CHMP Recommendations for the Pharmacovigilance Plan as part of the Risk Management Plan to be submitted with the Marketing Authorisation Application for a Pandemic Influenza Vaccine (EMEA/359381/2009)", e nas suas actualizações subsequentes.

Plano de Gestão de Risco

O Titular da AIM compromete-se a realizar os estudos e as acções de farmacovigilância adicionais detalhados no Plano de Farmacovigilância, como acordado na versão PGRv2 (datado de Setembro de 2009) do Plano de Gestão de Risco (PGR) apresentado no Módulo 1.8.2 do pedido de Autorização de Introdução no Mercado e quaisquer actualizações subsequentes do PGR aprovado pelo CHMP.

C. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS A SEREM CUMPRIDAS PELO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá executar o programa de estudos abaixo referido dentro dos prazos indicados; os resultados desses estudos estarão na base da reavaliação contínua da relação benefício/risco.

Clínico	<p>O Titular da AIM compromete-se a fornecer relatórios abreviados para os seguintes estudos realizados em adultos:</p> <p>Dados de segurança e de imunogenicidade:</p> <p>O Titular da AIM compromete-se a fornecer os dados sobre os anticorpos neutralizantes ao D21 do estudo D-Pan H1N1-021</p>	04 de Dezembro de 2009
----------------	--	------------------------

	<p>Estudo D-Pan H1N1-007 - após a dose 2</p> <p>Estudo D-Pan H1N1-008 - após a dose 2</p> <p>Estudo D-Pan H1N1-020 - após a dose 1 - após a dose 2</p> <p>Estudo D-Pan H1N1-018 - após a dose 2</p> <p>Estudo D-Pan H1N1-022</p> <p>Estudo D-Pan H1N1-017</p>	<p>04 de Dezembro de 2009</p> <p>05 de Fevereiro de 2010</p> <p>04 de Dezembro de 2009 05 de Fevereiro de 2010</p> <p>05 de Fevereiro de 2010</p> <p>09 de Abril de 2010</p> <p>05 de Março de 2010</p>
Clínico	<p>O Titular da AIM compromete-se a fornecer relatórios abreviados para os seguintes estudos realizados em crianças:</p> <p>Dados de segurança e de imunogenicidade: Estudo D-Pan H1N1-009 - após a dose 1 (dados com a totalidade da dose) - após a dose 2 (dados com a totalidade da dose) - após a dose 2 (dados com a totalidade e a metade da dose)</p> <p>Estudo D-Pan H1N1-010 - após a dose 1 - após a dose 2</p> <p>Estudo D-Pan H1N1-023</p> <p>Estudo D-Pan H1N1-012</p>	<p>08 de Janeiro de 2010 08 de Janeiro de 2010 05 de Março de 2010</p> <p>04 de Dezembro de 2009 05 de Março de 2010</p> <p>05 de Março de 2010</p> <p>09 de Julho de 2010</p>
Clínico	O Titular da AIM compromete-se a fornecer os resultados do estudo de efectividade.	Os resultados do estudo a serem fornecidos nas duas semanas após sua disponibilidade
Farmacovigilância	O Titular da AIM irá realizar um estudo de segurança de coorte prospectivo em pelo menos 9000 doentes, de diferentes grupos etários, incluindo indivíduos imunocomprometidos, de acordo com o protocolo submetido com o Plano de Gestão do Risco. Serão realizadas análises de Observado-para-Esperado.	Resultados interinos e finais serão submetidos de acordo com o protocolo
Farmacovigilância	O Titular da AIM compromete-se a fornecer os detalhes do desenho e a fornecer os resultados de um estudo no registo de mulheres grávidas	Detalhes a serem submetidos num mês após a Decisão da Comissão que aprova a Alteração. Resultados a serem fornecidos num RPS simplificado.
Farmacovigilância	O Titular da AIM compromete-se a estabelecer o mecanismo para investigar imediatamente questões que afectem a relação benefício/risco da vacina	Acordar com a EMEA o desenho de estudos adicionais para avaliação emergente do benefício-risco num mês após a Decisão da Comissão que aprova a Alteração.

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO
EMBALAGEM CONTENDO 1 EMBALAGEM DE 50 FRASCOS PARA INJECTÁVEIS DE
SUSPENSÃO E 2 EMBALAGENS DE 25 FRASCOS PARA INJECTÁVEIS DE EMULSÃO**

1. NOME DO MEDICAMENTO

Pandemrix suspensão e emulsão para emulsão injectável
Vacina contra a pandemia de gripe (H1N1) (virião fragmentado, inactivado, com adjuvante)

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

Após reconstituição, 1 dose (0,5 ml) contém:

Vírus influenza fragmentado inactivado, contendo antigénio equivalente a:

Estirpe tipo A/California/7/2009 (H1N1)v (X-179A) 3,75 microgramas*

O adjuvante AS03 é composto por esqualeno, DL- α -tocoferol e polissorbato 80

* hemaglutinina

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Polissorbato 80
Octoxinol 10
Tiomersal
Cloreto de sódio (NaCl)
Fosfato dissódico (Na₂HPO₄)
Fosfato monopotássico (KH₂PO₄)
Cloreto de potássio (KCl)
Cloreto de magnésio (MgCl₂)
Água para preparações injectáveis

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Suspensão e emulsão para emulsão injectável

50 frascos para injectáveis: suspensão (antigénio)

50 frascos para injectáveis: emulsão (adjuvante)

O volume após reconstituição de 1 frasco para injectáveis de suspensão (2,5 ml) com 1 frasco para injectáveis de emulsão (2,5 ml) corresponde a **10 doses** de 0,5 ml de vacina

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via intramuscular
Agitar antes de usar
Consultar o folheto informativo antes de utilizar

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Suspensão e emulsão para reconstituição antes da administração

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP:

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico
Não congelar
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Eliminar de acordo com os requisitos locais

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.
rue de l'Institut 89
B-1330 Rixensart, Bélgica

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/08/452/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lot:

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO
EMBALAGEM DE 50 FRASCOS PARA INJECTÁVEIS DE SUSPENSÃO (ANTIGÉNIO)**

1. NOME DO MEDICAMENTO

Suspensão para emulsão injectável de Pandemrix
Vacina contra a pandemia de gripe (H1N1) (virião fragmentado, inactivado, com adjuvante)

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

Vírus influenza fragmentado inactivado, contendo antigénio* equivalente a

3,75 microgramas de hemaglutinina/dose

*Antigénio: estirpe tipo A/California/7/2009 (H1N1)v (X-179A)

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes:

Polissorbato 80

Octoxinol 10

Tiomersal

Cloreto de sódio

Fosfato dissódico

Fosfato monopotássico

Cloreto de potássio

Cloreto de magnésio

Água para preparações injectáveis

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Antigénio: suspensão injectável

50 frascos para injectáveis: suspensão

2,5 ml por frasco para injectáveis

Após reconstituição com a emulsão de adjuvante: **10 doses** de 0,5 ml

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via intramuscular

Agitar antes de usar

Consultar o folheto informativo antes de utilizar

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO
FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS**

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Suspensão apenas para reconstituição com a emulsão de adjuvante antes da administração

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP:

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico
Não congelar
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

GSK Biologicals, Rixensart - Bélgica

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/08/452/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lot:

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Brail

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO
EMBALAGEM DE 25 FRASCOS PARA INJECTÁVEIS DE EMULSÃO (ADJUVANTE)**

1. NOME DO MEDICAMENTO

Emulsão para emulsão injectável de Pandemrix

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

Conteúdo: adjuvante AS03 composto por esqualeno (10,69 miligramas), DL- α -tocoferol (11,86 miligramas) e polissorbato 80 (4,86 miligramas)

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes:
Cloreto de sódio
Fosfato dissódico
Fosfato monopotássico
Cloreto de potássio
Água para preparações injectáveis

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Adjuvante: emulsão injectável
25 frascos para injectáveis: emulsão
2,5 ml

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via intramuscular
Agitar antes de usar
Consultar o folheto informativo antes de utilizar

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO
FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS**

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Emulsão apenas para reconstituição com a suspensão de antigénio antes da administração

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP:

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico
Não congelar
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

GSK Biologicals, Rixensart - Bélgica

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/08/452/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lot:

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

FRASCO PARA INJECTÁVEIS DE SUSPENSÃO

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Suspensão de antigénio para Pandemrix
Vacina contra a pandemia de gripe
Estirpe tipo A/California/7/2009 (H1N1)v (X-179A)
I.M.

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Reconstituir com a emulsão de adjuvante antes de administrar

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP:
Após reconstituição: Administrar em 24 horas e não conservar acima de 25°C
Data e hora da reconstituição:

4. NÚMERO DO LOTE

Lot:

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

2,5 ml
Após reconstituição com a emulsão de adjuvante: 10 doses de 0,5 ml

6. OUTRAS

Conservar (2°C-8°C), não congelar, proteger da luz

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

FRASCOS PARA INJECTÁVEIS DE EMULSÃO

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Emulsão de adjuvante para Pandemrix
I.M.

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Reconstituir com a suspensão de Antigénio antes de administrar

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP:

4. NÚMERO DO LOTE

Lot:

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

2,5 ml

6. OUTRAS

Conservar (2°C-8°C), não congelar, proteger da luz

B. FOLHETO INFORMATIVO

FOLHETO INFORMATIVO: INFORMAÇÃO PARA O UTILIZADOR

Pandemrix suspensão e emulsão para emulsão injectável

Vacina contra a pandemia de gripe (H1N1) (vírião fragmentado, inactivado, com adjuvante)

Para informação mais actualizada, por favor consultar na Internet o *site* da Agência Europeia de Medicamentos (EMA): <http://www.emea.europa.eu/>.

Leia atentamente este folheto antes de receber esta vacina.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o reler.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou enfermeiro.
- Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico.

Neste folheto:

1. O que é Pandemrix e para que é utilizado
2. Antes de receber Pandemrix
3. Como Pandemrix é administrado
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Pandemrix
6. Outras informações

1. O que é Pandemrix e para que é utilizado

Pandemrix é uma vacina para prevenir a gripe pandémica (gripe).

A gripe pandémica é um tipo de gripe que ocorre de algumas décadas em algumas décadas e que se propaga rapidamente pelo mundo. Os sintomas da gripe pandémica são semelhantes aos da gripe vulgar, mas podem ser mais graves.

Quando a vacina é administrada a um indivíduo, o sistema imunitário (sistema de defesa natural do organismo) irá produzir a sua própria protecção (anticorpos) contra a doença. Nenhum dos componentes da vacina pode causar gripe.

2. Antes de receber Pandemrix

Não deve receber Pandemrix:

- se teve anteriormente uma reacção alérgica súbita ameaçadora da vida a qualquer um dos componentes de Pandemrix (estes estão listados no final deste folheto informativo) ou a qualquer uma das substâncias que possam estar presentes em quantidades mínimas (vestigiais): ovos e proteína de galinha, ovalbumina, formaldeído, sulfato de gentamicina (antibiótico) ou deoxicolato de sódio. Os sinais de uma reacção alérgica podem incluir erupções cutâneas com comichão, dificuldade em respirar e inchaço da face ou da língua. Contudo, numa situação pandémica, pode ser apropriado para si administrar a vacina, garantindo-se que os meios médicos apropriados estão imediatamente disponíveis, em caso de uma reacção alérgica.

Se não tem a certeza, fale com o seu médico ou enfermeiro antes de receber esta vacina.

Tome especial cuidado com Pandemrix

- se teve alguma reacção alérgica, que não uma reacção alérgica súbita ameaçadora da vida a qualquer um dos componentes da vacina, ao tiomersal, ao ovo e proteína de galinha,

ovalbumina, formaldeído, sulfato de gentamicina (antibiótico) ou ao deoxicolato de sódio. (ver secção 6. Outras informações).

- se tem uma infecção grave com temperaturas elevadas (acima de 38°C). Se tal for o caso, a sua vacinação será geralmente adiada até se sentir melhor. Uma infecção ligeira, como uma constipação, não deve constituir um problema, mas o seu médico ou enfermeiro irá aconselhar se ainda pode ser vacinado(a) com Pandemrix,
- se tiver que realizar uma análise ao sangue para pesquisar sinais de infecção por certos vírus. Nas primeiras semanas após a vacinação com Pandemrix, os resultados destas análises podem não ser correctos. Informe o médico que tiver mandado fazer estas análises que foi vacinado(a) recentemente com Pandemrix.

Em qualquer destes casos, **INFORME O SEU MÉDICO OU ENFERMEIRO**, pois a vacinação pode não ser recomendada, ou pode ter que ser adiada.

Se a sua criança receber a vacina, deve estar consciente que os efeitos secundários podem ser mais intensos após a segunda dose, especialmente a temperatura (febre) acima de 38°C. Portanto, após cada dose, recomenda-se vigilância da febre e medidas para baixar a temperatura (tais como dar paracetamol ou outro medicamento para baixar a febre).

Por favor, informe o seu médico ou enfermeiro se tem algum problema de coagulação ou se faz nódoas negras com facilidade.

Ao utilizar com outros medicamentos

Informe o seu médico ou enfermeiro se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica ou se recentemente lhe foi administrada outra vacina.

Pandemrix pode ser administrado ao mesmo tempo que as vacinas contra a gripe sazonal que não contenham um adjuvante. Não existe informação sobre a administração de Pandemrix com outras vacinas. No entanto, se isto não puder ser evitado, as vacinas devem ser administradas em membros diferentes. Nestes casos, deve estar consciente que os efeitos secundários poderão ser mais intensos.

Gravidez e aleitamento

Informe o seu médico se está grávida ou pensa estar grávida ou se planeia vir a estar grávida. Deve conversar com o seu médico sobre se Pandemrix lhe deve ser administrado.

A vacina pode ser administrada durante a amamentação.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Alguns efeitos mencionados na secção 4. “Efeitos secundários possíveis” podem afectar a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas.

Informações importantes sobre alguns componentes de Pandemrix

Esta vacina contém tiomersal como conservante, sendo possível a ocorrência de uma reacção alérgica. Informe o seu médico se tem alguma alergia conhecida.

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio e menos do que 1 mmol (39 mg) de potássio por dose, ou seja, é praticamente “isento de sódio e potássio”.

3. Como Pandemrix é administrado

O seu médico ou enfermeiro irão administrar a vacina de acordo com as recomendações oficiais.

A vacina será injectada num músculo (normalmente na parte superior do braço).

Adultos, incluindo idosos, e crianças dos 10 anos de idade em diante

Irá ser administrada uma dose (0,5 ml) da vacina.

A informação clínica sugere que uma dose pode ser suficiente.
Se for administrada uma segunda dose, deve existir um intervalo de pelo menos três semanas entre a primeira e a segunda dose.

Crianças a partir dos 6 meses aos 9 anos de idade

Irá ser administrada uma dose (0,25 ml) da vacina.

Se for administrada uma segunda dose de 0,25 ml, esta irá ser administrada pelo menos três semanas depois da primeira dose.

Crianças com idade inferior aos 6 meses

A vacinação não é actualmente recomendada nesta faixa etária.

Quando Pandemrix é administrado como primeira dose, recomenda-se administrar Pandemrix (e não outra vacina contra o H1N1) até completar o esquema de vacinação.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, Pandemrix pode causar efeitos secundários, no entanto estes não se manifestam em todas as pessoas.

Após a vacinação podem ocorrer reacções alérgicas que, em casos raros levam ao choque. Os médicos estão conscientes desta possibilidade e existe tratamento de emergência disponível para utilizar nestes casos.

A frequência dos efeitos secundários possíveis listados seguidamente é definida usando a seguinte convenção:

Muito frequentes (afectam mais de 1 utilizador em 10)

Frequentes (afectam de 1 a 10 utilizadores em 100)

Pouco frequentes (afectam de 1 a 10 utilizadores em 1000)

Raros (afectam de 1 a 10 utilizadores em 10000)

Muito raros (afectam menos de 1 utilizador em 10000)

Os efeitos secundários listados seguidamente ocorreram em ensaios clínicos com Pandemrix (H5N1) realizados em adultos, incluindo idosos, e em crianças com 3-9 anos de idade. Nestes ensaios clínicos a maioria dos efeitos secundários foi de natureza ligeira e de curta duração. Os efeitos secundários são geralmente semelhantes aos comunicados com as vacinas contra a gripe sazonal. Em crianças com 3-9 anos de idade, a febre ocorreu com maior frequência quando foi administrada a dose de adulto (0,5 ml de vacina), comparativamente à administração de metade da dose de adulto (0,25 ml de vacina). A febre também ocorreu com maior frequência em crianças com 6-9 anos de idade, comparativamente às crianças com 3-5 anos de idade.

Estes efeitos secundários também foram observados com frequências idênticas nos ensaios clínicos realizados em adultos, incluindo indivíduos idosos, com Pandemrix (H1N1), excepto a vermelhidão (pouco frequente nos adultos e frequente nos indivíduos idosos) e febre (pouco frequente em ambos os grupos etários).

Muito frequentes:

- Dores de cabeça
- Fadiga (cansaço)
- Dor, vermelhidão, inchaço ou nódulo duro no local de injeção
- Febre
- Músculos doridos, dor nas articulações

Frequentes:

- Sensação de calor, comichão ou nódoas negras no local de injeção
- Aumento do suor, arrepios, sintomas tipo gripe

- Gânglios inchados no pescoço, axilas ou virilhas

Pouco frequentes:

- Formigueiro ou dormência das mãos ou pés
- Sonolência
- Tonturas
- Diarreia, vômitos, dores de estômago, sensação de má disposição
- Comichão, erupção cutânea
- Sensação de mal-estar geral
- Insónias

Em crianças com 6-35 meses de idade que receberam uma metade da dose de adulto (0,25ml) de Pandemrix (H1N1), a febre e a irritabilidade ocorreram mais frequentemente em comparação com as crianças com 3-9 anos de idade que receberam uma metade da dose de adulto (0,25ml) de Pandemrix (H5N1).

Em crianças com 6-35 meses de idade que receberam duas doses de 0,25 ml (metade da dose de adulto), os efeitos secundários após a segunda dose foram mais intensos, especialmente a febre ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) que ocorreu muito frequentemente.

Estes efeitos secundários geralmente desaparecem em 1-2 dias sem tratamento. Se persistirem, CONSULTE O SEU MÉDICO.

Os efeitos secundários, listados seguidamente, ocorreram durante a experiência de pós-comercialização da vacina Pandemrix H1N1:

- Reacções alérgicas que levam a uma diminuição perigosa da pressão sanguínea que, se não for tratada, pode originar choque. Os médicos estão conscientes desta possibilidade e existe tratamento de emergência disponível para utilizar nestes casos
- Reacções cutâneas (da pele) generalizadas, incluindo inchaço da face e urticária
- Ataques convulsivos (convulsões) devido à febre

Os efeitos secundários listados seguidamente ocorreram nos dias ou semanas seguintes à vacinação com as vacinas administradas habitualmente todos os anos para prevenir a gripe. Estes efeitos secundários podem ocorrer com Pandemrix.

Raros

- Sensação intensa de facadas ou de dor pulsátil ao longo de um ou mais nervos
- Contagem de plaquetas sanguíneas baixa que pode resultar em hemorragia (sangramento) ou nódos negros

Muito raros

- Vasculite (inflamação dos vasos sanguíneos que podem causar erupções cutâneas, dor nas articulações e problemas nos rins)
- Problemas neurológicos, tais como encefalomielite (inflamação do sistema nervoso central), nevrite (inflamação dos nervos) e um tipo de paralisia conhecida como síndrome de Guillain-Barré

Se ocorrer algum destes efeitos secundários, contacte o médico ou enfermeiro imediatamente.

Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico.

5. Como conservar Pandemrix

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

Antes da reconstituição da vacina:

Não administrar a suspensão e emulsão após o prazo de validade impresso na embalagem exterior. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Não congelar.

Após a reconstituição da vacina:

Após a reconstituição, administrar a vacina em 24 horas e não conservar acima dos 25°C.

Os medicamentos não devem ser eliminados na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como eliminar os medicamentos de que já não necessita. Estas medidas irão ajudar a proteger o ambiente.

6. Outras informações

Qual a composição de Pandemrix

- Substância activa:

Vírus influenza fragmentado inactivado, contendo antigénio* equivalente a:

Estirpe tipo A/California/7/2009 (H1N1)v (X-179A) 3,75 microgramas** por dose de 0,5 ml

* propagado em ovos

** expresso em microgramas de hemaglutinina

Esta vacina cumpre as recomendações da OMS e a decisão da UE para a situação pandémica.

- Adjuvante:

A vacina contém um “adjuvante” AS03 para estimular uma melhor resposta. Este adjuvante contém esqualeno (10,69 miligramas) DL- α -tocoferol (11,86 miligramas) e polissorbato 80 (4,86 miligramas).

- Outros componentes:

Os outros componentes são: polissorbato 80, octoxinol 10, tiomersal, cloreto de sódio, fosfato dissódico, fosfato monopotássico, cloreto de potássio, cloreto de magnésio, água para preparações injectáveis.

Qual o aspecto de Pandemrix e conteúdo da embalagem

Suspensão e emulsão para emulsão injectável.

A suspensão é um líquido incolor ligeiramente opalescente.

A emulsão é um líquido esbranquiçado homogéneo.

Antes da administração, os dois componentes devem ser misturados. A vacina reconstituída é uma emulsão esbranquiçada.

Uma embalagem de Pandemrix é constituída por:

- uma embalagem contendo 50 frascos para injectáveis de 2,5 ml de suspensão (antigénio)
- duas embalagens contendo 25 frascos para injectáveis de 2,5 ml de emulsão (adjuvante)

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.
Rue de l'Institut 89
B-1330 Rixensart
Bélgica

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

GlaxoSmithKline s.a./n.v.
Tél/Tel: + 32 2 656 21 11

Luxembourg/Luxemburg

GlaxoSmithKline s.a./n.v.
Tél/Tel: + 32 2 656 21 11

България

ГлаксoСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36-1-2255300

Česká republika

GlaxoSmithKline s.r.o.
Tel: + 420 2 22 00 11 11
gsk.czmail@gsk.com

Malta

GlaxoSmithKline Malta
Tel: + 356 21 238131

Danmark

GlaxoSmithKline Pharma A/S
Tlf: + 45 36 35 91 00
dk-info@gsk.com

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)30 69 38 100
nlinfo@gsk.com

Deutschland

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
Tel: + 49 (0)89 360448701
produkt.info@gsk.com

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00
firmapost@gsk.no

Eesti

GlaxoSmithKline Eesti OÜ
Tel: +372 667 6900
estonia@gsk.com

Österreich

GlaxoSmithKline Pharma GmbH.
Tel: + 43 1 970 75-0
at.info@gsk.com

Ελλάδα

GlaxoSmithKline A.E.B.E
Τηλ: + 30 210 68 82 100

Polska

GSK Commercial Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (22) 576 9000

España

GlaxoSmithKline, S.A.
Tel: + 34 902 202 700
es-ci@gsk.com

Portugal

GlaxoSmithKline, Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: + 351 21 412 95 00
FI.PT@gsk.com

France

Laboratoire GlaxoSmithKline
Tél: + 33 (0) 800 00 12 12
grippeA@gsk.com

România

GlaxoSmithKline (GSK) SRL
Tel: + 40 (0)21 3028 208

Ireland

GlaxoSmithKline (Ireland) Ltd
Tel: + 353 (0)1 4955000

Ísland

GlaxoSmithKline ehf.
Sími: +354-530 3700

Italia

GlaxoSmithKline S.p.A.
Tel:+ 39 04 59 21 81 11

Κύπρος

GlaxoSmithKline Cyprus Ltd
Τηλ: + 357 22 39 70 00

Latvija

GlaxoSmithKline Latvia SIA
Tel: + 371 67312687
lv-epasts@gsk.com

Lietuva

GlaxoSmithKline Lietuva UAB
Tel. +370 5 264 90 00
info.lt@gsk.com

Slovenija

GlaxoSmithKline d.o.o.
Tel: + 386 (0) 1 280 25 00
medical.x.si@gsk.com

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 (0)2 48 26 11 11
receptia.sk@gsk.com

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 10 30 30 30
Finland.tuoteinfo@gsk.com

Sverige

GlaxoSmithKline AB
Tel: + 46 (0)8 638 93 00
info.produkt@gsk.com

United Kingdom

GlaxoSmithKline UK
Tel: + 44 (0)808 100 9997
customercontactuk@gsk.com

Este folheto foi aprovado pela última vez em

Pandemrix foi autorizado sob “Circunstâncias Excepcionais”

A Agência Europeia de Medicamentos (EMA) irá rever regularmente qualquer nova informação sobre o medicamento e este folheto será actualizado se necessário.

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos (EMA) <http://www.ema.europa.eu>

A informação que se segue destina-se apenas aos médicos e aos profissionais de saúde:

Pandemrix é constituído por dois recipientes:

Suspensão: frasco para injectáveis multidose contendo o antigénio,

Emulsão: frasco para injectáveis multidose contendo o adjuvante.

Antes da administração, os dois componentes devem ser misturados (reconstituídos).

Instruções para a reconstituição e administração da vacina:

1. Antes da reconstituição dos dois componentes, a emulsão (adjuvante) e a suspensão (antigénio) devem atingir a temperatura ambiente, cada frasco para injectáveis deve ser agitado e inspeccionado visualmente para detecção de qualquer partícula estranha e/ou alteração do aspecto físico. Caso se verifique qualquer destas alterações (incluindo a presença de partículas de borracha da tampa), inutilizar a vacina.

2. A vacina é reconstituída retirando todo o conteúdo do frasco para injectáveis que contém o adjuvante através de uma seringa e adicionando-o ao frasco para injectáveis que contém o antigénio.
3. Após adição do adjuvante ao antigénio, a mistura deve ser bem agitada. A vacina reconstituída é uma emulsão esbranquiçada. No caso de outra alteração ser observada, inutilizar a vacina.
4. O volume do frasco para injectáveis de Pandemrix após reconstituição é pelo menos de 5 ml. A vacina deve ser administrada de acordo com as recomendações posológicas (ver secção 3 “Como Pandemrix é administrado”).
5. O frasco para injectáveis deve ser agitado antes de cada administração e inspeccionado visualmente para detecção de qualquer partícula estranha e/ou alteração do aspecto físico. Caso se verifique qualquer destas alterações (incluindo a presença de partículas de borracha da tampa), inutilizar a vacina.
6. Cada dose de vacina de 0,5 ml (totalidade da dose) ou de 0,25 ml (metade da dose) é retirada para uma seringa para injeção e administrada por via intramuscular.
7. Após a reconstituição, administrar a vacina em 24 horas. A vacina reconstituída pode ser conservada no frigorífico (2°C-8°C) ou à temperatura ambiente, não ultrapassando 25°C. Se a vacina reconstituída for conservada no frigorífico, deve atingir a temperatura ambiente antes de cada dose ser retirada.

A vacina não deve ser administrada por via intravascular.

Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.